

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 101/04

⑯

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31/205

A 61 K 7/38

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 26 10 225 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 26 10 225

⑫

Aktenzeichen:

P 26 10 225.0

⑬

Anmeldetag:

11. 3. 76

⑭

Offenlegungstag:

23. 9. 76

⑰

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

11. 3. 75 Frankreich 7507555

⑤④

Bezeichnung:

Neue Aluminiumsalze, ihre Herstellung und die sie enthaltenden Zusammensetzungen

⑦①

Anmelder:

Rhone-Poulenc Industries, Paris

⑦④

Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;
Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦⑦

Erfinder:

Passedouet, Andre Henri, Maisons-Laffite, Yvelines;
Pipon, Robert, Melle, Deux-Sevres (Frankreich)

Al salts of betaine chloride

DT 26 10 225 A 1

2610225

PA Dr. Zumstein et al, 8 München 2, Bräuhäustraße 4

8 MÜNCHEN 2,
 BRÄUHAUSSTRASSE 4
 TELEFON: SAMMEL-NR. 2253 41
 TELEGRAMME: ZUMPAT
 TELEX 529979

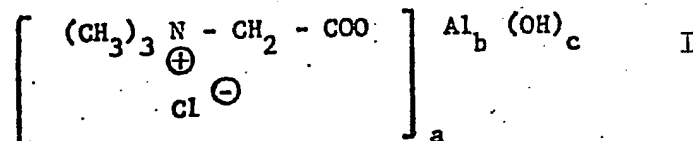
SC 4499

10/bs

RHONE-POULENC INDUSTRIES, Paris / Frankreich

Neue Aluminiumsalze, ihre Herstellung und die sie enthaltenden
 Zusammensetzungen

Die Erfindung betrifft neue Aluminiumsalze des Betainchlorids
 der allgemeinen Formel



ihre Herstellung und die sie enthaltenden Zusammensetzungen.

In der obigen Formel I bedeuten:

- a eine ganze Zahl von 1 bis 4,
- b eine ganze Zahl von 1 bis 5,
- c eine ganze Zahl gleich oder größer als 1, wobei die Zahlen a, b und c untereinander durch die Gleichung $3b = a + c$ in Beziehung stehen und wobei das Verhältnis $\frac{b}{a}$ gleich oder größer als 1 und weniger oder gleich 2,5 beträgt.

Erfindungsgemäß können die Produkte der allgemeinen Formel I durch Umsetzung eines reaktionsfähigen Derivats des Aluminiums mit dem Betainchlorid in wässriger Lösung hergestellt werden,

wobei das reaktionsfähige Derivat des Aluminiums in einer dem Anteil des Metalls in dem Produkt der allgemeinen Formel I entsprechenden Menge angewandt wird.

Als reaktionsfähiges Derivat des Aluminiums verwendet man vorzugsweise die Alkoholate. Die besonders zweckmäßigen Alkoholate sind solche, welche aus aliphatischen Alkoholen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen erhalten wurden, wie das Aluminiummethyolat, -äthylat oder -isopropylat.

Vorzugsweise setzt man das Aluminiumisopropylat in Suspension in Isopropanol mit einer wäßrigen Lösung des Betainchlorids bei einer Temperatur zwischen 50 und 80°C um.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können aus dem Reaktionsmedium nach Einengen des letzteren unter vermindertem Druck und gegebenenfalls Behandlung des erhaltenen Rückstandes mit einem schlechten Lösungsmittel wie Aceton oder Diäthyläther abgetrennt werden.

Die Produkte der allgemeinen Formel I besitzen bemerkenswerte pharmakologische Eigenschaften verbunden mit einer geringen Toxizität. Sie sind besonders interessant als Anti-Ulcus-Mittel, als Schutzmittel für die gastro-intestinale Schleimhaut und als Hepato-Schutzmittel. Sie besitzen ebenfalls eine gute vernarbende bzw. narbenbildende Wirkung.

Im Tierversuch haben sich die Salze der allgemeinen Formel I in Dosen zwischen 0,25 und 1 g/kg bei oraler Verabreichung als wirksam erwiesen, und zwar bei experimentell erzeugten Magengeschwüren bei der Ratte gemäß der Technik von H. Shay und Mitarbeitern, Gastroenterology, 5, 43 (1945) oder beim Kaninchen durch Verabreichung von Histamin nach der Technik von W. Anderson und J. Watt, J. Physiol. (London), 147, 52 P (1959).

Die 50%-ige letale Dosis (DL₅₀) an der Maus liegt im allgemeinen höher als 5 g/kg oral.

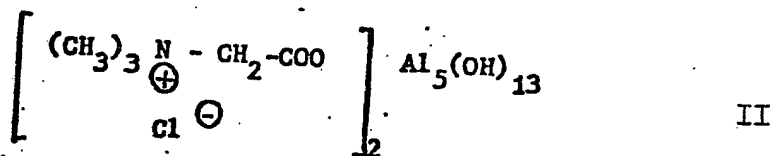
Weiterhin besitzen die erfindungsgemäßen neuen Produkte interessante Antipruritions- und desodorierende Eigenschaften, wodurch sie in der Kosmetik besonders nützlich sind.

Das Produkt der allgemeinen Formel I, worin $a = 2$, $b = 5$ und $c = 13$ sind, hat sich als besonders wirksam erwiesen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

Zu 61,8 g (0,402 Mol) Betainchlorid, das in 3000 ccm destilliertem Wasser von 60°C gelöst ist, gibt man innerhalb von 10 Minuten 205,8 g (1,005 Mol) Aluminiumisopropylat suspendiert in 300 ccm wasserfreiem Isopropanol. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsmedium gerührt und während 3 Stunden auf 60°C erwärmt. Das Isopropanol wird dann durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Filtrieren des Reaktionsmediums zur Entfernung unlöslicher Unreinheiten wird das Filtrat unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingeengt. Das erhaltene weiße Produkt wird mehrmals in Äthyläther aufgenommen, filtriert und dann unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Man erhält so 124,6 g (0,188 Mol) Aluminiumsalz des Betainchlorids in Form eines weißen Pulvers, das der Formel II



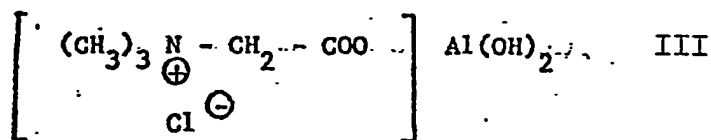
$$\text{Al} \% = 20,8 \text{ (Theorie} = 20,4)$$

entspricht.

Beispiel 2

Wenn man wie in Beispiel 1 beschrieben arbeitet, jedoch ausgehend von 199,5 g Betainchlorid (1,3 Mol) in 1300 ccm Wasser und 266 g (1,3 Mol) Aluminiumisopropylat in 260 ccm Isopropanol, so erhält man 257 g Aluminiumsalz des Betainchlorids in Form

eines weißen Pulvers, das bei einer Temperatur über 260°C schmilzt und das der Formel:



entspricht.

Die eines oder mehrere Derivate der allgemeinen Formel I in reinem Zustand oder in Gegenwart eines Verdünnungs- oder eines Umhüllungsmittels enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen bilden einen weiteren Gegenstand der Erfindung. Diese Zusammensetzungen können in eine für die orale, rektale, parenterale oder topische, insbesondere dermische oder dermale Verabreichung geeignete Form gebracht werden.

Als feste Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können Tabletten, Pastillen, Pillen, Pulver oder Granulate verwendet werden. In diesen Zusammensetzungen wird der erfindungsgemäße Wirkstoff mit einem oder mehreren inerten Verdünnungsmitteln, wie Saccharose, Lactose, Stärke vermischt. Diese Zusammensetzungen können auch andere Substanzen außer Verdünnungsmitteln, beispielsweise ein Gleitmittel wie Magnesiumstearat enthalten.

Als flüssige Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung kann man pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere, welche inerte Verdünnungsmittel, wie Wasser oder Paraffinöl enthalten können, verwenden. Diese Zusammensetzungen können auch andere Substanzen außer Verdünnungsmitteln, wie beispielsweise Netzmittel, Süß- oder Aromastoffe, enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung können wäßrige oder nicht-wäßrige sterile Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen sein.

Die Zusammensetzungen zur rektalen Verabreichung sind Suppositorien, welche außer dem Wirkstoff Trägerstoffe wie Kakaobutter

oder Suppowachs enthalten können.

Die topischen Mittel sind insbesondere in Form von Pomaden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind besonders nützlich in der Humantherapie bei der Behandlung von medikamentösen und verschiedenen Gastritiden und Gastralgien und bei der Behandlung von ulcerösen Krankheiten (Magen- oder Duodenalulcus, peptisches Ulcus).

In der Humantherapie hängen die Dosen von dem gewünschten Effekt und von der Dauer der Behandlung ab; sie betragen im allgemeinen zwischen 1 und 5 g je Tag für einen Erwachsenen bei oraler Verabreichung.

Allgemein kann man sagen, daß der Arzt die Posologie bestimmt, welche er für am geeignetsten hält, wobei das Alter, das Gewicht und verschiedene andere vom zu behandelnden Patienten abhängige Faktoren eine Rolle spielen.

Das folgende Beispiel erläutert eine erfindungsgemäße Zusammensetzung.

Beispiel:

Man stellt nach der üblichen Technik Tabletten mit folgender Zusammensetzung her:

Betain-Aluminiumchloridsalz der Formel II	0,500 g
Stärke	0,150 g
Gefälltes Siliciumdioxid	0,095 g
Magnesiumstearat	0,005 g.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch antiperspiratorische und desodorierende kosmetische Zusammensetzungen, welche eines oder mehrere Produkte der allgemeinen Formel I zusammen mit einem geeigneten kosmetischen Träger und gegebenenfalls mit mikrobiciden Mitteln enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können in verschiedenen Formen und insbesondere in Form von Lotionen, Cremen, Pudern, Milch oder Aerosolen vorliegen.

In diesen Zusammensetzungen beträgt der Gehalt an Produkt der allgemeinen Formel I im allgemeinen zwischen 0,01 und 5%.

Die Lotionen sind entweder wäßrige Lösungen oder wäßrig-alkoholische Lösungen, welche zwischen 0,01 und 1 Gew.-% Produkt der Formel I enthalten.

Die Cremes sind Emulsionen eines mineralischen, tierischen oder vegetabilischen Öls in Wasser, welche zwischen 0,01 und 5 Gew.-% Produkt der allgemeinen Formel I enthalten.

Die Zusammensetzungen in Form von Pudern enthalten zwischen 0,01 und 5 Gew.-% an Produkt der allgemeinen Formel I in Mischung mit Talk und einem oder mehreren Agglomerierverhinderungsmitteln.

Die Zusammensetzungen in Form von Aerosolen enthalten eine wäßrig-alkoholische Lösung des Produkts der allgemeinen Formel I und wenigstens ein unter Druck stehendes Treibmittel.

Das folgende Beispiel soll eine kosmetische Zusammensetzung gemäß der Erfindung erläutern.

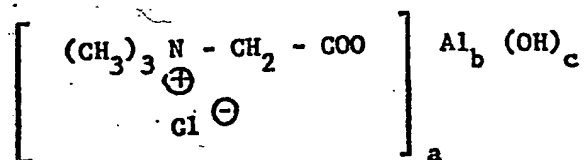
Beispiel:

Man stellt ein desodorierendes und antiperspiratorisches Talk-Pulver mit folgender Zusammensetzung her:

Aluminiumsalz von Betainchlorid der Formel II	5 g
Magnesiumstearat	5 g
Titanoxid	5 g
Salicylsäure	2 g
Talk	auffüllen auf 100 g.

P a t e n t a n s p r ü c h e

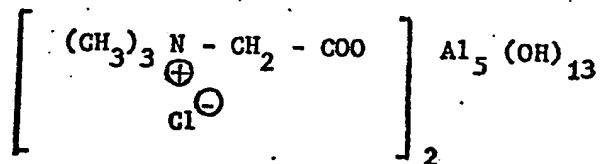
1. Aluminiumsalz des Betainchlorids der folgenden allgemeinen Formel



worin

- a eine ganze Zahl von 1 bis 4,
 b eine ganze Zahl von 1 bis 5,
 c eine ganze Zahl gleich oder größer als 1 ist,
 wobei die Zahlen a, b und c durch die Gleichung $3b = a + c$
 zueinander in Beziehung stehen und das Verhältnis $\frac{b}{a}$ gleich oder
 größer als 1 und unter oder gleich 2,5 ist.

2. Aluminiumsalz von Betainchlorid gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es der Formel



entspricht.

3. Verfahren zur Herstellung eines Aluminiumsalzes von Betainchlorid gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein reaktionsfähiges Derivat des Aluminiums mit Betainchlorid in wäßriger Lösung umsetzt, wobei das reaktionsfähige Derivat des Aluminiums in einer solchen Menge verwendet wird, die dem Mengenverhältnis dieses Metalls in dem Aluminiumsalz gemäß An-

spruch 1 entspricht.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als reaktionsfähiges Derivat des Aluminiums ein Aluminiumalkoholat verwendet.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Aluminiumalkoholat Aluminiumisopropylat verwendet.
6. Verfahren zur Herstellung des Aluminiumsalzes des Betainchlorids gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man 2,5 Mol Aluminiumisopropylat je Mol Betainchlorid in wäßriger Lösung umsetzt.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eines oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 1 zusammen mit einem oder mehreren verträglichen üblichen Verdünnungs-, Hilfs- oder Trägerstoffen enthält.
8. Antiperspiratorische und desodorierende kosmetische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eines oder mehrere Produkte gemäß Anspruch 1 zusammen mit einem geeigneten üblichen kosmetischen Träger enthält.